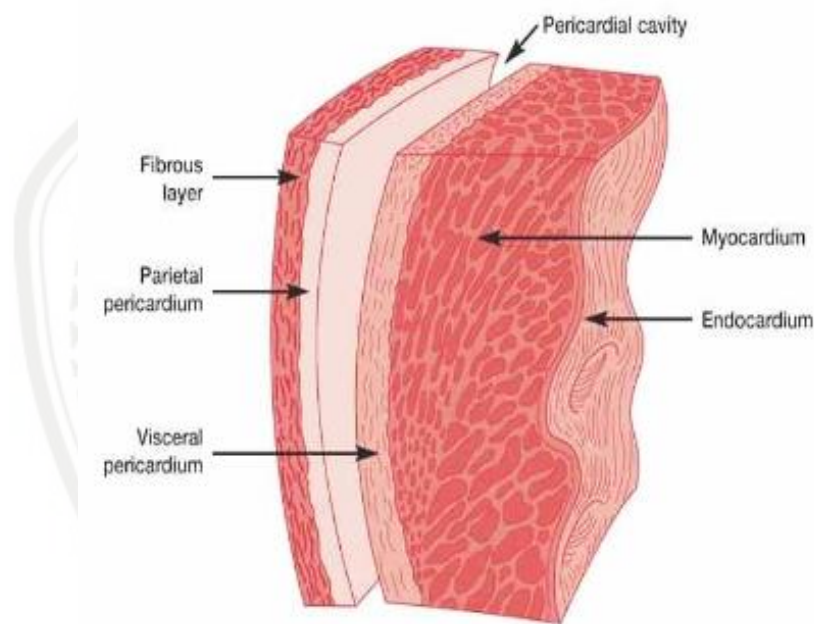


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi dan Fisiologi Jantung

Jantung terletak di dada diantara belakang tulang dada paru-paru dan diafragma atas biasa disebut mediastinum. Dikelilingi oleh perikardium yaitu perikardium fibrosa dan perikardium serosa. Ukuran jantung yakni sebesar kepalan tangan dan memiliki berat sekitar 250-300 gram. Dinding jantung terdiri dari tiga lapisan (Gambar 2.1):



Gambar 2. 1 Lapisan dinding jantung (Curran *and* Sheppard, 2011)

a) Epikardium

Epikardium adalah lapisan luar dari dinding jantung dan dibentuk oleh lapisan visceral pericardium. Visceral pericardium ini disebut sebagai lapisan epicardium (Shah *et al.*, 2009). Pericardium terdiri dari dua lapisan, lapisan luar disebut pericardium fibrous dan lapisan dalam disebut epitel (VanPutte *et al.*, 2016). Diantara dinding pericardium, ada rongga pericardial (Gambar 2.1). Ruang sempit ini biasanya berisi 10-15 ml cairan pericardial yang berfungsi memudahkan pergerakan jantung saat proses pemompaan darah (Curran *and* Sheppard, 2011).

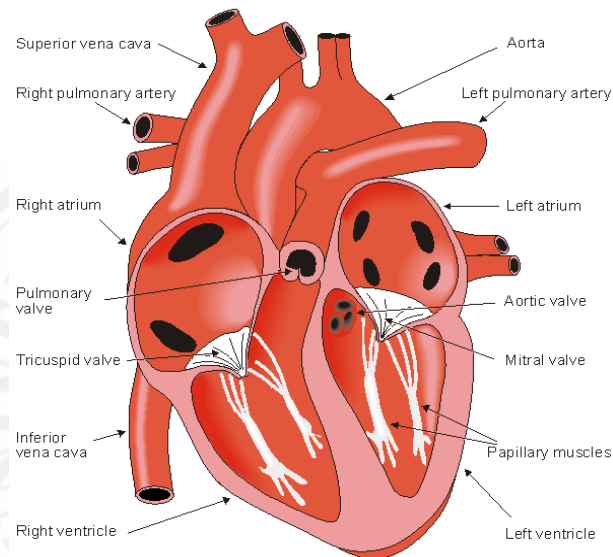
b) Miokardium

Lapisan tengah dinding jantung disebut miokardium. Lapisan ini paling tebal dan terdiri atas sel-sel otot jantung yang melapisi dinding jantung. Miokardium

berkontraksi untuk memompa darah dari jantung ke aorta. Ketebalan miokard bervariasi dari satu ruang jantung ke ruang yang lainnya (Curran *and* Sheppard, 2011).

c) Endokardium

Endokardium merupakan lapisan terdalam dari jantung, tersusun dari jaringan endotelial dan jaringan ikat subendotelial. Lapisan ini melapisi jantung, katup, dan menyambung lapisan endotelial yang melapisi pembuluh darah yang memasuki dan meninggalkan jantung (Curran *and* Sheppard, 2011).



Gambar 2. 2 Kompartemen dan Katup Jantung (Curran *and* Sheppard, 2011)

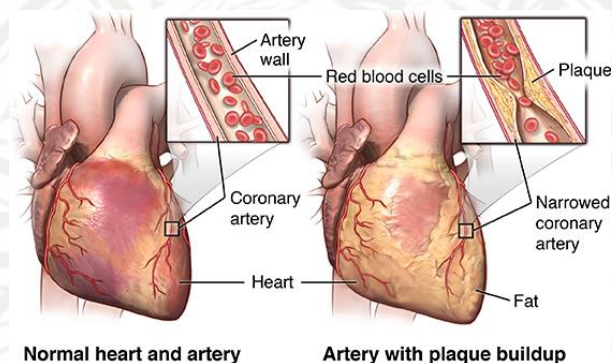
Jantung memiliki empat ruang yang berbeda dengan ketebalan dinding otot yang berbeda yaitu atrium kiri (LA), atrium kanan (RA), ventrikel kiri (LV) dan ventrikel kanan (RV) (Gambar 2.2). Atrium menerima darah dari sistem vena dan paru-paru, kemudian berkontraksi dan mengeluarkan darah ke dalam ventrikel. Kemudian ventrikel memompa darah ke seluruh tubuh atau paru-paru. Jantung memiliki empat katup, yaitu katup trikuspid, katup mitral, katup pulmonary dan katup aorta. Darah mengalir ke atrium kanan melalui vena kava superior dan inferior. Masing-masing atria kiri dan kanan terhubung ke ventrikel melalui katup mitral dan katup trikuspid (Gambar 2.2) (Shah *et al.*, 2009).

Darah terdeoksigenasi dari vena cava superior, vena cava inferior dan sinus koroner (miokardium) mencapai RA. RA yang penuh dengan darah terdeoksigenasi, meningkatkan tekanan di dalam ruang atrium. Ketika tekanan

atrium melebihi tekanan di RV, katup tricuspid akan terbuka dan memungkinkan darah masuk ke RV. Ketika kapasitas di ruang RV sudah mencukupi akan memaksa katup tricuspid menutup dan membuka katup pulmonal, sehingga mengeluarkan darah ke arteri pulmonalis dan paru-paru (Gambar 2.2) (Shah *et al.*, 2009).

Darah beroksigen dari paru-paru mencapai LA melalui vena paru, ketika melebihi dari kapasitas LA katup mitral terbuka, memungkinkan darah untuk memasuki LV. Ketika darah mengisi LV, LV mulai berkontraksi dan terjadi peningkatan tekanan ruang LV sehingga memaksa katup mitral menutup dan membuka katup aorta, sehingga mengeluarkan darah ke aorta, untuk didistribusikan ke seluruh tubuh (Gambar 2.2) (Shah *et al.*, 2009).

2.2 Definisi Infark Miokard Akut



Gambar 2. 3 Infark Miokard Akut (Anonim, 2016)

Infark Miokard Akut (IMA) adalah penyakit jantung yang terjadi karena kematian jaringan otot jantung atau nekrosis yang diawali dengan iskemik. Infark miokard merupakan salah satu manifestasi akut dari penyakit jantung koroner yang berhubungan dengan arteriosklerosis. Infark miokard yang merupakan hasil dari penyakit jantung koroner, yang mana obstruksi aliran darah karena plak arteri koroner atau mekanisme yang menghalanginya (misalnya *spasm of plaquefree arteries*). Plak selalu konsekuensi dari aterosklerosis. Dimana plak yang ditandai dengan terjadinya peradangan pada pembuluh darah dilokasi plak berada. Ditempat tersebut kemungkinan terjadi erosi, *fissuring* atau bahkan pecahnya plak (Mendis *et al.*, 2010).

IMA adalah kondisi dimana tidak mencukupinya pemasokan darah dan oksigen ke miokardium karena adanya trombus yang menyumbat arteri koroner yang mengakibatkan nekrosis miokard (Fauci 2010). IMA terjadi ketika iskemia miokard terjadinya nekrosis. IMA paling sering disebabkan oleh rupture

aterosklerosis dalam arteri koroner, sehingga menyebabkan pembentukan trombus arteri berhenti memasokkan darah ke jantung (Gambar 2.3) (Aaronson *et al.*, 2013).

2.3 Epidemiologi Infark Miokard Akut

Cardiovascular Disease adalah penyebab kematian no. 1 di dunia, lebih banyak orang yang meninggal setiap tahunnya karena penyakit kardiovaskular daripada penyakit lainnya. Diperkirakan 17,5 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular pada tahun 2012, mewakili 31% dari seluruh kematian di dunia. Dari kematian ini, diperkirakan 7,4 juta adalah karena penyakit jantung koroner dan 6,7 juta adalah akibat stroke. Penyakit jantung koroner merupakan penyakit kardiovaskular yang berkaitan dengan pembuluh darah yang mengangskut suplai oksigen ke jantung (WHO, 2016). IMA merupakan salah satu dari lima manifestasi akut penyakit jantung koroner, yaitu angina pektoris stabil, angina pektoris tidak stabil, infark miokard, gagal jantung dan henti jantung (Mendis *et al.*, 2010).

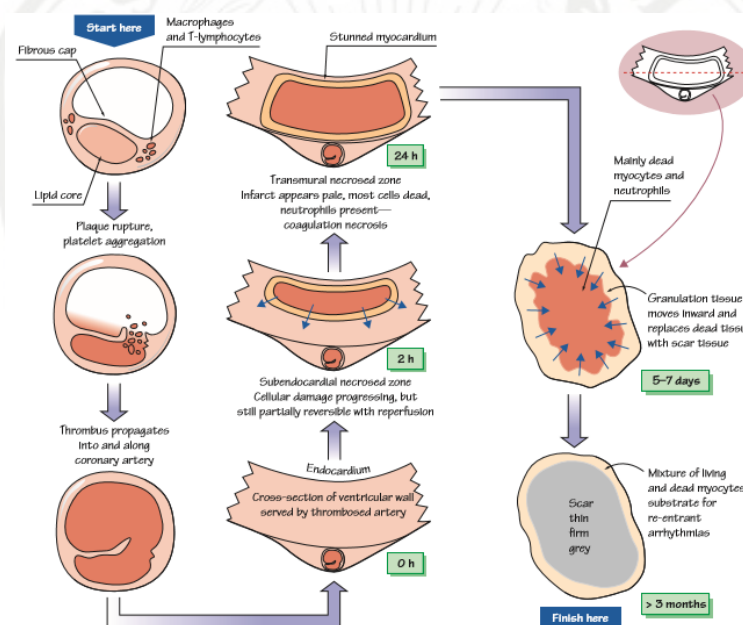
Menurut data *American Heart Association* ada 81.100.000 kasus penyakit jantung diseluruh duna, diantaranya sebanyak 17.600.000 kasus penyakit jantung koroner adalah manifestasi IMA. Laporan *American Heart Association* tahun 2010 kasus IMA terjadi 8.500.000. Terhitung sebanyak 7.200.000 (12,2%) kematian terjadi akibat penyakit ini di seluruh dunia. IMA merupakan penyebab kematian nomor dua pada negara berpenghasilan rendah, dengan angka mortalitas 2.470.000 (9,4%) (Budiman dkk, 2015).

Di Indonesia pada tahun 2002, penyakit IMA merupakan penyebab kematian pertama, dengan angka mortalitas 220.000 (14%). Direktorat Jendral Pelayanan Medik Indonesia meneliti pada tahun 2007, jumlah pasien penyakit jantung yang menjalani rawat inap dan rawat jalan di Rumah Sakit di Indonesia ada 239.548 jiwa. Kasus terbanyak adalah penyakit jantung iskemik (110.183 kasus). *Case Fatality Rate* (CFR) tertinggi terjadi pada IMA (13,49%) dan kemudian diikuti oleh gagal jantung (13,42%) dan penyakit jantung lainnya (13,37%) (Budiman dkk, 2015). Berdasarkan Riskesdas tahun 2014 menunjukkan bahwa prevalensi penyakit jantung koroner berdasarkan pernah diagnosis dokter di Indonesia pada tahun 2013 sebesar 0,5 persen, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter atau gejala sebesar 0,13 persen (info datin, 2014).

2.4 Etiologi Infark Miokard Akut

IMA terjadi ketika aliran darah ke jantung menurun menyebabkan iskemia miokard (kerusakan atau cedera pada otot jantung). Dalam banyak kasus, IMA disebabkan oleh oklusi dari satu atau lebih pembuluh darah koroner oleh thrombus, dan disertai dengan nyeri dada yang parah. Dalam beberapa kasus, selain thrombus aliran darah berkurang disebabkan oleh masalah pembuluh darah. Penyebab yang paling mendasari dari IMA adalah penyakit arteri koroner aterosklerosis, yang menyebabkan obstruksi progresif dari arteri di jantung. Adapun faktor resiko yang mempengaruhi perkembangan penyakit koroner adalah riwayat keluarga, diet, kurang olahraga, peningkatan LDL, penurunan HDL, merokok, hipertensi dan diabetes melitus (Mattingly and Lohr, 1990; Fauci *et al.*, 2010).

2.5 Patofisiologi Infark Miokard Akut

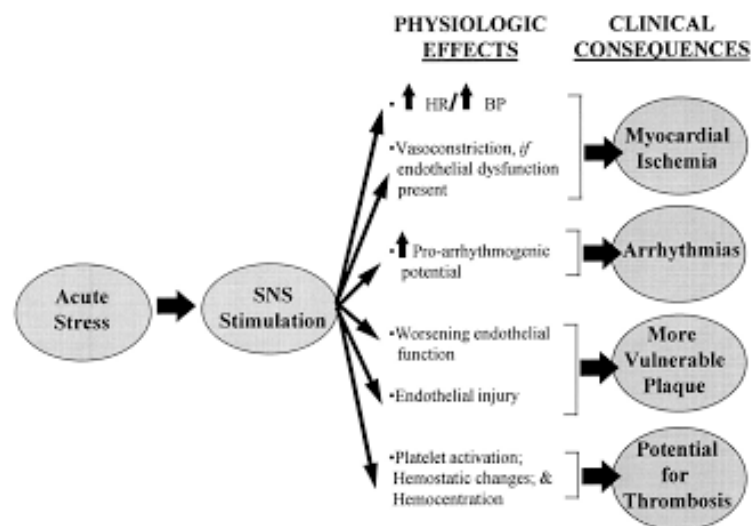


Gambar 2. 4 Patofisiologi IMA (Aaronson *et al.*, 2013)

Pada gambar 2.4, plak koroner yang rawan pecah biasanya kecil dan non-obstruktif, dengan inti yang kaya akan lipid yang besar ditutupi oleh fibrosa cap tipis. Plak ini biasanya berisi makrofag yang berlimpah dan limfosit T yang diduga melepaskan metalloprotease dan sitokin yang melemahkan fibrosa cap, yang menyebabkan plak mudah robek atau mengikis karena tegangan yang disebabkan oleh aliran darah. Pecahnya plak membuat kolagen subendotelial terpapar sehingga mengaktifasi platelet dan menyebabkan agregasi. Defisit (kekurangan) yang dihasilkan dari faktor antitrombotik seperti trombomodulin dan prostasiklin

meningkatkan pembentukan thrombus. Nekrosis mulai berkembang di subendokardium sekitar 15-30 menit setelah oklusi koroner. Wilayah nekrotik meluas ke luar epicardium selama 3-6 jam setelahnya, hingga meluas ke seluruh dinding ventrikel. Antara 4-12 jam setelah kematian sel dimulai, pada miokardium yang mengalami infark mulai mengalami koagulasi nekrosis. Setelah sekitar 18 jam, neutrophil (limfosit fagosit) memasuki infark. Setelah 3-4 hari, jaringan granulasi muncul di zona infark, yang terdiri dari makrofag, fibroblast, yang menyusun jaringan luka dan kapiler baru. ketika jaringan granulasi bermigrasi ke dalam menuju pusat infark selama beberapa minggu, jaringan nekrotik akan dimakan dan dicerna oleh makrofag. Setelah 2-3 bulan, infark menyembuh, meninggalkan wilayah non kontak dari dinding ventrikel yang menipis, mengeras dan berwarna abu-abu pucat (Aaronson *et al.*, 2013).

- Aktivasi *Sympathetic Nervous System* (SNS)



Gambar 2. 5 Aktivasi dari SNS (Rozanski *et al.*, 1999)

Pada gambar 2.5, Rasa sakit dan kecemasan terkait dengan infark miokard akut mengaktifkan SNS, yang menyebabkan vasokonstriksi sistemik dan stimulasi jantung. Sedangkan aktivasi SNS membantu menjaga tekanan arteri, yang mana juga menyebabkan peningkatan yang besar dalam permintaan oksigen miokard yang dapat menyebabkan hipoksia miokard yang lebih besar, memperluas wilayah infark, memicu aritmia dan selanjutnya bisa merusak fungsi jantung (Rozanski *et al.*, 1999).

Aktivasi dari SNS setelah iskemia miokard merupakan mekanisme kompensasi. Mekanisme kompensasi (penyempitan pembuluh darah, peningkatan curah jantung, dan retensi natrium dan air di ginjal) bertujuan untuk mempertahankan curah jantung, terjadi ketika jaringan luka yang terbentuk pada daerah nekrotik menghambat kontraksi. Pelebaran ventrikel juga dapat terjadi dalam proses yang disebut *remodeling*. Fungsinya, infark miokard dapat menyebabkan penurunan kontraktilitas dan gerakan dinding yang abnormal, mengurangi volume stroke, mengurangi fraksi ejeksi, dan peningkatan tekanan akhir diastol ventrikel kiri (Arnold *et al.*, 2001).

2.6 Faktor Resiko Infark Miokard Akut

Terdapat sejumlah faktor atau kondisi yang dapat meningkatkan kemungkinan seseorang akan mengalami penyakit kardiovaskular. Faktor resiko biasanya sebagai penyebab atau promotor dari penyakit kardiovaskular. Faktor resiko ada yang bersifat tetap dan ada yang dapat dimodifikasi atau diperbaiki. Faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi atau bersifat tetap meliputi usia, jenis kelamin, ras dan riwayat keluarga. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi seperti merokok, dislipidemia, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas dan inaktivitas fisik, yang mana dapat diperbaiki atau dihilangkan dengan perubahan gaya hidup dan/atau dengan terapi farmakologi. Pendekatan ini telah terbukti dapat menurunkan kejadian dan keparahan dari penyakit kardiovaskular, dan secara khusus disetujui karena penyakit kardiovaskular yang nya bersifat *irreversible* dan mematikan (Aaronson *et al.*, 2013).

Tabel II. 1 Faktor Resiko IMA

Faktor Resiko Infark Miokard Akut	
Tidak Dapat Dimodifikasi	Dapat Dimodifikasi
Usia	Hipertensi
Jenis Kelamin	Dislipidemia
Riwayat keluarga	Obesitas

Ras	Diabetes Mellitus
	Merokok
	Inaktivasi Fisik

(Aaronson *et al.*, 2013)

2.6.1 Faktor Resiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

2.6.1.1 Usia

Usia merupakan salah satu faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Dalam jurnal penelitian '*Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study*' oleh Sonia S. Anand dkk, mengatakan bahwa rata-rata usia yang terkena IMA yakni berada pada umur diatas 50 tahun, baik itu pada pria ataupun wanita (Anand *et al.*, 2008). Selain itu, orang yang lebih tua cenderung meninggal karena penyakit jantung. Sekitar 80% kematian dari penyakit jantung terjadi pada orang yang berusia 65 tahun lebih (Huma *et al.*, 2012).

2.6.1.2 Jenis Kelamin

Jenis kelamin merupakan faktor resiko yang sangat signifikan dalam IMA. Laki-laki cenderung terkena serangan jantung daripada wanita. Serangan jantung meningkat pada wanita setelah mengalami menopause tetapi tetap memiliki tingkat yang tidak sama dengan pria (Huma *et al.*, 2012). Pada wanita lebih mungkin mengalami IMA tanpa nyeri dada dan memiliki mortality yang tinggi dibandingkan dengan pria. Faktor resiko yang lebih dominan pada wanita dibandingkan pria yaitu seperti hipertensi, diabetes, alkohol serta aktivitas fisik, sedangkan pada pria yang lebih dominan dibandingkan wanita yaitu faktor kebiasaan seperti merokok (Canto *et al.*, 2012; Anand *et al.*, 2008).

2.6.1.3 Riwayat Keluarga

Peningkatan risiko pertama adanya hubungan darah yang relatif yang memiliki penyakit jantung koroner atau stroke, sebelum usia 55 tahun untuk saudara laki-laki dan 65 tahun untuk saudara perempuan (Huma *et al.*, 2012).

2.6.2 Faktor Resiko yang Dapat Dimodifikasi.

2.6.2.1 Hipertensi

Pasien infark miokard akut lebih banyak pada pasien dengan riwayat penyakit hipertensi. Hipertensi dapat meningkatkan beban kerja jantung, tekanan darah yang tinggi secara terus menerus menyebabkan kerusakan pembuluh darah arteri dengan perlahan-lahan arteri tersebut mengalami pengerasan serta dapat terjadinya oklusi koroner (Soeharto, 2001; Abdulkareem *et al.*, 2012; Budiman *et al.*, 2015).

2.6.2.2 Dislipidemia

Kejadian infark miokard akut lebih banyak terjadi pada penderita dyslipidemia, yang mana dapat menjadi faktor risiko infark miokard akut karena proses terganggunya profil lipid dalam darah terjadi penimbunan lemak pada lapisan pembuluh darah yang akhirnya mengurangi diameter lumen pembuluh darah akibatnya terjadi iskemia dengan manifestasi lanjutannya adalah terjadi infark (Soeharto, 2001; Budiman *et al.*, 2015).

2.6.2.3 Obesitas

Kelebihan berat badan dan obesitas berhubungan dengan risiko yang tinggi pada IMA. Kelebihan berat badan dan obesitas dapat mempengaruhi kesehatan dan perlu adanya kontrol *body mass indeks* (BMI) untuk mencegah terjadinya IMA (Zhu *et al.*, 2014).

2.6.2.4 Diabetes Mellitus

Prevalensi diabetes lebih tinggi terjadi pada orang tua dibandingkan dengan yang lebih muda. Penelitian lain menunjukkan tingginya prevalensi diabetes dan perannya yang cukup besar pada IMA untuk usia tua, selain tingginya angka kematian IMA/*ischemic heart disease* pada penderita diabetes dibandingkan dengan yang tidak menderita diabetes, serta pentingnya mengontrol diabetes pada pasien *ischemia heart disease/ima* pada lansia (Dabiran *et al.*, 2015).

2.6.2.5 Merokok

Merokok dapat merangsang proses aterosklerosis karena efek langsung terhadap dinding arteri. Karbon monoksida (CO) dapat menyebabkan hipoksia jaringan arteri, nikotin merupakan mobilisasi katekolamin yang dapat menyebabkan kerusakan dinding arteri, sedang glikoprotein tembakau dapat menimbulkan reaksi hipersensitif dinding arteri (Rilantono *et al.*, 2004).

2.6.2.6 Inaktivasi Fisik

Orang-orang yang tidak aktif dengan faktor resiko jantung lebih mungkin berkembang menjadi infark miokard. Untuk mendapatkan kebaikan, harus dimulai dengan latihan-latihan yang sederhana. Harus ada faktor risiko modifikasi yang agresif sebelum pelaksanaan aktivitas yang kuat (Huma *et al.*, 2012).

2.7 Manifestasi Klinik

Meskipun beberapa orang tidak menunjukkan gejala-gejala yang jelas dari infark miokard (serangan jantung), adapun manifestasi klinis yang signifikan biasanya terjadi:

- Timbul rasa sakit yang biasanya mendadak
- Mual dan muntah
- Rasa lemah
- Nyeri perut, gangguan pencernaan, kulit lembab dan dingin atau pusing (gejala yang biasa dialami wanita)
- Kulit menjadi dingin, lembab dan pucat karena vasokonstriksi simpatis
- *Output* urine menurun terkait dengan penurunan aliran darah ginjal dan peningkatan aldosterone dan ADH.
- Takikardia
- Rasa cemas (*stress*)

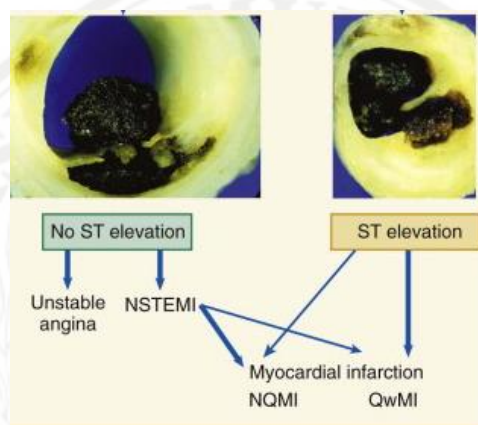
Manifestasi klinik klasik dari IMA sama seperti angina tetapi mungkin sedikit lebih parah yaitu seperti adanya tekanan yang berat pada dada atau perasaan seperti diremas, perasaan terbakar, atau kesulitan bernapas. Rasa tidak nyaman tersebut dapat menjalar ke bahu kiri, leher, atau lengan. Biasanya hal tersebut terjadi secara tiba-tiba, berlangsung lebih dari 30 menit dan sering juga terjadi sesak napas, lemah, mual, serta muntah (Bonow *et al.*, 2012).

Infark miokard paling sering terjadi pada pagi hari. Mekanisme yang dapat menjelaskan variasi sirkadian ini mencakup peningkatan nada simpatik di pada hari yang menyebabkan tekanan darah, denyut jantung, tonus pembuluh darah koroner, dan kontraktilitas miokard; peningkatan viskositas darah di pagi hari, koagulabilitas, dan aggregability platelet; dan peningkatan kadar serum kortisol pagi hari dan katekolamin plasma yang mengarah ke aktivitas simpatik yang

berlebihan, sehingga mengakibatkan peningkatan kebutuhan miokard (Zafari, 2017; Wijnbergen *et al.*, 2012).

2.8 Klasifikasi Infark Miokard Akut

Infark miokard akut dibagi menjadi NSTEMI (*Non-ST Elevation Myocardial Infarction*) dan STEMI (*ST Elevation Myocardial Infarction*). Pada NSTEMI disebabkan oleh penurunan pasokan oksigen dan/atau oleh peningkatan oksigen miokard. Sedangkan pada STEMI biasanya terjadi ketika aliran darah koroner menurun tiba-tiba setelah oklusi trombotik dari arteri koroner akibat dari arterosklerosis (Fauci *et al.*, 2010).



Gambar 2. 6 STEMI dan NSTEMI (Bonow *et al.*, 2012)

Selain itu, infark miokard diklasifikasi kedalam berbagai jenis, berdasarkan pada perbedaan patogologis, klinis dan prognostik. Terdapat 5 tipe infark miokard (Thygesen *et al.*, 2012):

- 1) MI tipe 1 : infark miokard spontan
- 2) MI tipe 2 : infark miokard sekunder ketidakseimbangan iskemik
- 3) MI tipe 3 : infark miokard yang mengakibatkan kematian ketika nilai-nilai biomarker tidak tersedia
- 4) MI tipe 4a : infark miokard berkaitan dengan intervensi *Percutaneous Coronary Intervention* (PCI)
- 5) MI tipe 4b : infark miokard berkaitan dengan thrombosis *stent*, yang didokumentasikan oleh angiography atau otopsi.
- 6) MI tipe 5 : infark miokard yang berkaitan dengan *Coronary Artery Bypass Graft* (CABG)

2.8.1 Infark Miokard Akut dengan NSTEMI

Pada NSTEMI kerusakan pada plak lebih berat dan menimbulkan oklusi yang persisten dan berlangsung sampai lebih dari 1 jam. Pada kurang lebih $\frac{1}{4}$ pasien NSTEMI, terjadi oklusi thrombus yang berlangsung lebih dari 1 jam, tetapi distal dari penyumbatan terdapat koleteral. Trombolisis spontan, resolusi vasokonstriksi dan koleteral memegang peranan penting dalam mencegah terjadinya STEMI (BINFAR, 2006).

a) Patofisiologi NSTEMI

Lima proses patofisiologi yang berperan terhadap perkembangan UA/NSTEMI (Sudoyo *et al.*, 2014):

1. Ruptur plak atau erosi plak dengan tumpukan thrombus non oklusif (penyebab ini yang berperan dalam terjadinya NSTEMI).
2. Obstruksi dinamis yang disebabkan oleh:
 - a. Spasme arteri koroner epikardium, seperti pada variant Prinzmetal angina;
 - b. Resistensi pembuluh darah koroner
 - c. Vasokonstriktor lokal seperti tromboksan A₂, yang dilepaskan dari trombosit
 - d. Disfungsi dari endotel koroner; dan
 - e. Stimulus adrenergik termasuk dingin dan kokain
3. Penyempitan hebat lumen arteri koroner yang disebabkan oleh pembentukan arterosklerotik yang progresif atau restenosis pasca-PCI.
4. Inflamasi
5. Angina pectoris tidak stabil sekunder, yang menyebabkan peningkatan kebutuhan oksigen atau penurunan suplai oksigen (misalnya dalam keadaan takikardi, demam, hipotensi atau anemia).

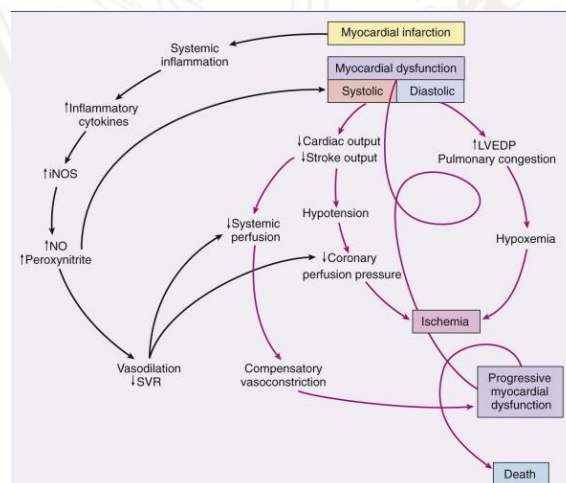
2.8.2 Infark Miokard Akut dengan STEMI

Pada STEMI disrupsi plak terjadi pada daerah yang lebih besar dan menyebabkan terbentuknya thrombus yang fixed dan persisten yang menyebabkan perfusi miokard terhenti secara tiba-tiba yang berlangsung lebih dari 1 (satu) jam dan menyebabkan nekrosis miokard transmural (BINFAR, 2006).

a) Patofisiologi

Infark miokard akut dengan elevasi ST (STEMI) umumnya terjadi jika aliran darah koroner menurun secara mendadak setelah oklusi thrombus pada plak arterosklerosis yang sudah ada sebelumnya. Stenosis arteri koroner berat yang berkembang secara lambat biasanya tidak memicu STEMI karena berkembangnya banyak kolateral sepanjang waktu. STEMI terjadi jika thrombus arteri koroner terjadi secara cepat pada lokasi injuri vascular, dimana injuri ini dicetuskan oleh faktor-faktor seperti merokok, hipertensi dan akumulasi lipid. Pada kondisi yang jarang, STEMI dapat juga disebabkan oleh oklusi arteri koroner yang disebabkan oleh emboli koroner, abnormalitas kongenital, spasme koroner dan berbagai penyakit inflamasi sistemik (Sudoyo *et al.*, 2014).

Pasien dengan STEMI memiliki kelainan pada regulasi peredaran darah. Proses ini dimulai dengan obstruksi anatomi atau fungsional dalam vaskuler koroner, yang mengakibatkan iskemia miokard regional dan jika iskemia tetap ada, infark (pada gambar 2. 7). Jika infark memiliki ukuran yang cukup dapat menekan fungsi keseluruhan LV sehingga volume stroke LV menurun dan tekanan meningkat. Depresi volume stroke LV, menurunkan tekanan aorta dan mengurangi tekanan perfusi koroner. Kondisi ini dapat mengintensifkan iskemia miokard dan dengan demikian akan memulai lingkaran yang berkelanjutan (gambar 2. 7) (Bonow *et al.*, 2012).



Gambar 2. 7 Sirkulasi regulasi pada STEMI (Bonow *et al.*, 2012)

2.9 Diagnosis Infark Miokard Akut

Pada semua pasien dengan dugaan Infark Miokard diawasi secara ketat selama 72 jam untuk memastikan diagnosa dan mengantisipasi komplikasi.

Diagnosis IMA ditetapkan dengan dilakukannya anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan elektrokardiogram, dan pemeriksaan enzim jantung (PERKI, 2015; Thaler, 2007).

- **Pemeriksaan fisik**

Pemeriksaan fisik dilakukan untuk mengidentifikasi faktor pencetus iskemia, komplikasi iskemia, penyakit penyerta dan menyingkirkan diagnosis banding. Regurgitasi mitral akut, suara jantung tiga (S3), ronkhi basah halus dan hipotensi hendaknya selalu diperiksa untuk mengidentifikasi komplikasi iskemia. Ditemukannya tanda-tanda regurgitasi katup mitral akut, hipotensi, diaphoresis, ronkhi basah halus atau edema paru meningkatkan kecurigaan terhadap SKA. *Pericardial friction rub* karena pericarditis, kekuatan nadi tidak seimbang dan regurgitasi katup aorta akibat diseksi aorta, pneumotoraks, nyeri pleuritik disertai suara napas yang tidak seimbang perlu dipertimbangkan dalam memikirkan diagnosis banding SKA (PERKI, 2015).

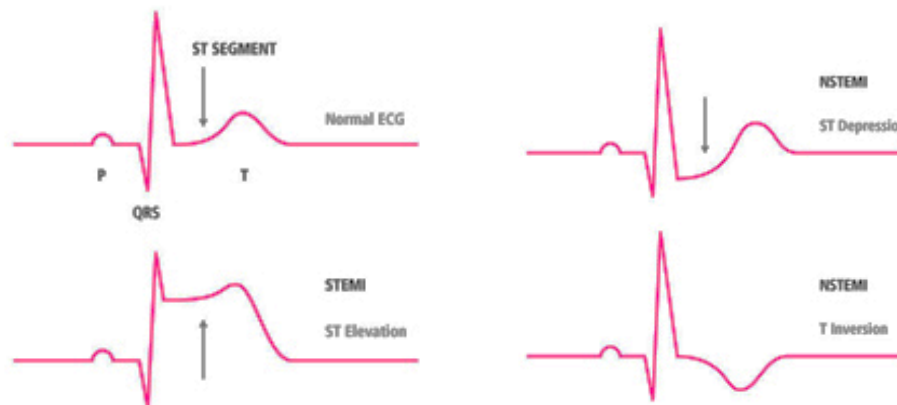
- **Elektrokardiogram**

Pemeriksaan elektrokardiogram penting untuk membedakan STEMI dan SKA lainnya. Pemeriksaan EKG 12 sadapan harus dilakukan secepat mungkin pada pasien yang diduga menderita IMA untuk menegakkan diagnosis. Adanya perubahan gelombang T yang tinggi dan hiperakut merupakan manifestasi pertama dari oklusi koroner yang akut. Adanya elevasi segmen ST pada gambaran EKG menunjukkan STEMI, sedangkan adanya depresi segmen ST atau inversi gelombang T dapat menunjukkan suatu NSTEMI atau UAP (Gambar 2.8) (Griffin and Topol, 2009).

Perubahan karakteristik tertentu terjadi setelah transmural infark miokard khas, yaitu mempengaruhi ketebalan miokard penuh. ST segmen cepat meningkat, hanya menetap normal setelah beberapa minggu. Patologi Q-wave terjadi lebih awal dan tetap sebagai spidol permanen dari infark miokard masa lalu. Lead EKG tertentu yang mendeteksi perubahan ini menunjukkan posisi infark dalam miokardium, sedangkan besarnya menunjukkan keparahan dari infark miokard. Kurang umum, jika infark tidak mempengaruhi ketebalan dinding jantung, Q-wave tetap normal dan segmen ST depresi. Ini adalah non-Q-wave atau infark subendocardial (Greene and Harris, 2008).

Selama infark miokard akut, gambaran EKG berubah melalui tiga stadium (Thaler, 2007):

1. Gelombang T meninggi (T hiperakut) yang diikuti inversi gelombang T.
2. Elevasi segmen ST
3. Munculnya gelombang Q baru



Gambar 2. 8 EKG untuk STEMI dan NSTEMI (Anonim, 2012)

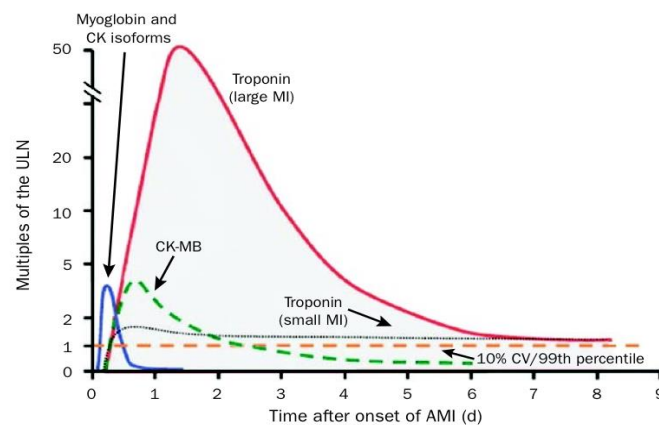
- **Biomarker Jantung**

Pengukuran kadar serum enzim tertentu biasanya ditemukan dalam sel-sel miokard, tapi dirilis pada cedera atau kematian, untuk memberikan bukti tambahan. Kuantitas dan urutan rilis enzim adalah karakteristik dari infark miokard, suatu isoform atau CK yang paling spesifik. Penanda serum lebih spesifik kerusakan miokard adalah troponin-T jantung (TnT). Komponen fibril otot jantung terdeteksi dalam beberapa menit dari infark miokard, puncaknya pada 12 jam dan berlangsung sekitar 2 minggu. Keberadaannya selama angina tidak stabil menunjukkan kemungkinan yang lebih besar dari infark berikutnya (Greene *and* Harris, 2008).

Troponin adalah protein kompleks yang terdiri atas tiga subunit yaitu troponin C (TnC), troponin I (TnI), dan troponin T (TnT). Tiap-tiap komponen troponin memainkan fungsi khusus. TnC mengikat Ca^{2+} , TnI menghambat aktivitas ATPase aktomiosin dan TnT mengatur ikatan troponin pada tropomyosin (Filatov et al., 1999; Samsu dan Sargowo, 2007). Struktur asam amino TnT dan TnI yang ditemukan pada otot jantung berbeda dengan struktur troponin pada otot skeletal, sedangkan struktur TnC pada otot jantung dan skeletal identic (Murphy and Berding, 1999; Samsu dan Sargowo, 2007). TnI dan TnT merupakan cardiac specific yang sangat tinggi dan sensitive untuk infark miokard. Peningkatan awal troponin dikarenakan pelepasan cytoplasmic troponin dimana peningkatan

selanjutnya yang terus menerus disebabkan oleh pelepasan troponin yang kompleks dari miofilamen-miofilamen yang hancur (Lee, 2009). Kadar normal untuk TnI adalah $<0,35$ ng/mL atau $<0,35$ μ g/L, sedangkan kadar normal TnT adalah $<0,2$ ng/mL atau $0,2$ μ g/L (Fischbach and Dunning, 2009). Troponin juga dapat meningkat saat kerusakan miosit non-iskemik, seperti miokarditis, kardiomiopati, dan pericarditis (Bender, 2011).

Pemeriksaan enzim Troponin I juga merupakan bagian penting evaluasi pada kecurigaan adanya infark miokardium karena enzim ini meningkat lebih awal daripada isoenzim CK-MB. Kadar CK biasanya tidak meningkat sampai 6 jam sesudah infark dan kembali normal dalam 48 jam (Thaler, 2007).



Gambar 2. 9 *Timing of release cardiac biomarker* (Kumar, 2009)

- **Pemeriksaan laboratorium**

Data laboratorium, disamping marka jantung, yang harus dikumpulkan di ruang gawat darurat adalah tes darah rutin, gula darah sewaktu, status elektrolit, koagulasi darah, tes fungsi ginjal, dan panel lipid (PERKI 2015).

2.10 Komplikasi Infark Miokard

a) Gangguan Irama dan Konduksi

Ini terjadi pada 95% pasien dengan infark miokard akut. Sinus takikardia sering dijumpai dan merupakan petunjuk beratnya penyakit. Sinus bradikardia sering ditemui pada saat infark akut, kadang-kadang merupakan bagian dari sindroma vasovagal, terutama berhubungan dengan infark miokard inferior dan bisa juga diprovokasi oleh morfin atau digitalis. Gangguan ini biasanya ringan tetapi dapat menyebabkan hipotensi atau menimbulkan irama ektopik. Bila blok jantung merupakan komplikasi dari infark anterior, kematian biasanya tinggi. Blok ini

disebabkan kerusakan kedua cabang berkas dan biasanya bersamaan dengan kerusakan miokard yang luas. Penderita biasanya mengalami gagal jantung dan prognosisnya buruk walaupun blok jantungnya ditangani dengan baik (Rilantono *et al.*, 2004).

b) Gagal Jantung Kiri

Gagal jantung kiri jarang ditemui pada serangan infark miokard akut, tetapi bila terjadi pada 2/3 penderita biasanya timbul dalam waktu 48 jam. Pada penderita gagal jantung, selain takikardia bisa terdengar bunyi jantung ke tiga, krepitasi paru yang luas dan terlihat kongesti vena paru atau edema paru pada foto rontgen toraks. Tekanan pada pembuluh baji paru biasanya lebih dari 20 mmHg (Rilantono *et al.*, 2004).

c) Gagal Ventrikel Kanan

Gagal ventrikel kanan ditandai oleh peningkatan tekanan vena jugularis dan sering ditemui pada hari-hari pertama sesudah infark akut. Infark ventrikel kanan, yang hamper selalu bersamaan dengan infark dinding inferior dapat menyebabkan tekanan vena yang tinggi dan sindroma renjatan, walaupun fungsi ventrikel kiri masih baik. Gambaran klasik gagal jantung kanan yang berupa edema perifer dan pembesaran hepar jarang dijumpai dan memerlukan beberapa hari untuk timbulnya gejala, walaupun itu pada penderita dengan kerusakan miokard yang luas (Rilantono *et al.*, 2004).

2.11 Penatalaksanaan Terapi

Terapi awal untuk IMA yakni diarahkan restorasi perfusi sesegera mungkin untuk menyelamatkan miokardium sebanyak yang mungkin dapat membahayakan. Hal ini dapat dilakukan melalui cara-cara medis atau mekanis, seperti *Percutaneous Coronary Intervention (PCI)* atau *Coronary Artery Bypass Graft (CABG)*.

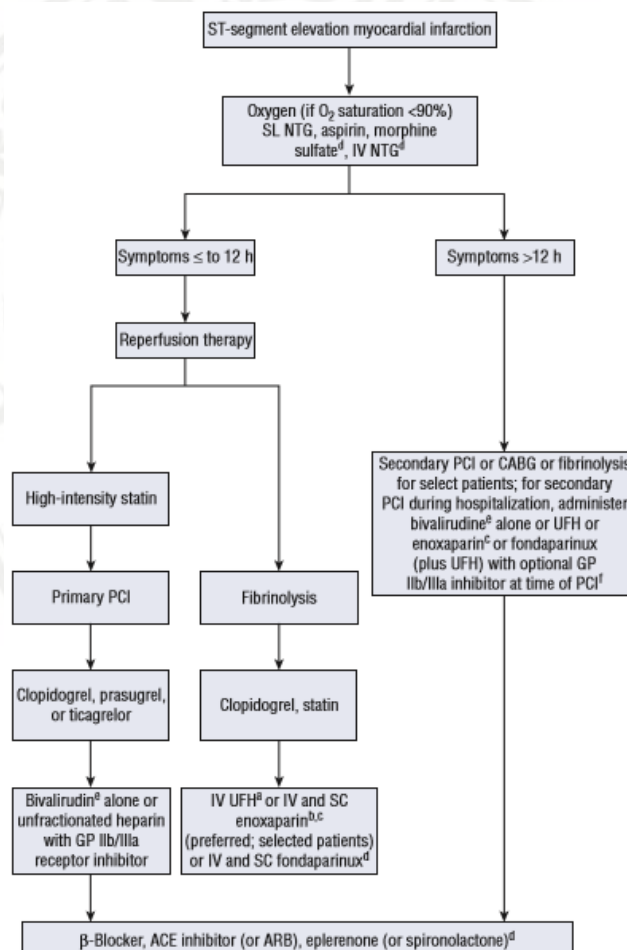
Meskipun pengobatan awal dari berbagai jenis sindrom koroner akut (SKA) mungkin tampak mirip, sangat penting untuk membedakan antara apakah pasien memiliki ST-elevasi MI (STEMI) atau Non-STEMI (NSTEMI), karena terapi definitif berbeda antara kedua jenis MI. Pertimbangan tertentu dan perbedaan membedakan urgensi terapi dan tingkat bukti mengenai pilihan farmakologis yang berbeda (Zafari, 2017).

2.11.1 Terapi Non Farmakologi

Untuk pasien dengan STEMI dalam waktu 12 jam onset gejala, pilihan pengobatan reperfusi adalah awal reperfusi dengan penanganan pasien yang mengalami primary PCI arteri dalam waktu 90 menit kontak medis pertama. Untuk pasien dengan NSTEMI, direkomendasikan angiografi koroner dengan PCI atau operasi CABG revaskularisasi sebagai pengobatan awal untuk pasien berisiko tinggi, namun juga dapat dipertimbangkan untuk pasien yang tidak berisiko tinggi (Dipiro *et al.*, 2015).

2.11.2 Terapi Farmakologi

2.11.2.1 Terapi untuk STEMI



Gambar 2. 10 Skema terapi farmakologi pada STEMI (Dipiro *et al.*, 2015)

2.11.2.1.1 Penggunaan Oksigen

Oksigen harus diberikan pada pasien dengan saturasi oksigen arteri $<90\%$. Pada semua pasien STEMI tanpa komplikasi diberikan oksigen selama 6 jam pertama (Sudoyo *et al.*, 2014).

Suplemen oksigen dengan masker atau nasal cannula diindikasikan untuk pasien yang terengah-engah, hipoksia (saturasi oksigen $<90\%$), atau yang dengan gagal jantung. Penggunaan oksigen pada pasien dengan IMA yang tidak termasuk dalam salah satu dari tiga kategori yang disebutkan diatas masih belum jelas, dengan beberapa penelitian yang menunjukkan bahaya pada pasien tersebut (Cabello *et al.*, 2013).

2.11.2.1.2 Fibrinolitik

Terapi fibrinolitik mungkin tidak berguna pada pasien yang datang lebih dari 12 jam setelah onset gejala, meskipun pedoman praktek saat merekomendasikan pertimbangan fibrinolisis pada pasien dengan gejala area besar miokardium berisiko (berdasarkan EKG atau pencitraan kardiovaskular) atau ketidaksatbilan hemodinamik jika PCI tidak tersedia (Zafari, 2017).

Tujuan utama fibrinolysis adalah restorasi cepat patensi arteri koroner. Terdapat beberapa macam obat fibrinolitik antara lain: *tissue plasminogen activator* (tPA), streptokinase, tenekteplase (TNK) dan reteplase (rPA). Semua obat ini bekerja dengan cara memicu konversi plasminogen menjadi plasmin yang selanjutnya melisiskan thrombus fibrin. Terdapat 2 kelompok yaitu: golongan spesifik fibrin seperti tPA dan non spesifik fibrin seperti streptokinase (Sudoyo *et al.*, 2014).

Tabel II. 2 Obat Fibrinolitik dalam Pengobatan STEMI

	Streptokinase	Alteplase (rt-PA)
Dosis	1,5 juta unit dalam 100 mL dextrose 5% atau larutan salin 0,9% dalam waktu 30-60 menit	Bolus 15 mg intravena 0,75 mg/kg selama 60 menit. Dosis total tidak lebih dari 100 mg

(PERKI, 2015)

2.11.2.1.3 Antiplatelet

a) Aspirin

Aspirin untuk semua pasien tanpa kontraindikasi dalam waktu 24 jam sebelum atau setelah kedatangan ke rumah sakit. Aspirin merupakan tatalaksana dasar pada pasien yang dicurigai STEMI dan efektif pada spectrum sindrom koroner akut inhibisi cepat siklooksigenase trombosit yang dilanjutkan reduksi kadar tromboksan A2 dicapai dengan absorpsi aspirin bukal dengan dosis 160-325 mg di ruang emergensi. Selanjutnya untuk dosis pemeliharaan seumur hidup, aspirin diberikan oral dengan dosis 75-162 mg setelah STEMI. Karena peningkatan resiko perdarahan pada pasien yang menerima aspirin ditambah inhibitor P2Y₁₂, aspirin dosis rendah (81 mg sehari) lebih disukai diikuti PCI (Dipiro *et al.*, 2015; Sudoyo *et al.*, 2014).

b) Inhibitor Platelet P2Y₁₂

Clopidogrel, prasugrel, dan ticagrelor memblokir subtype dari reseptor ADP (reseptor P2Y₁₂) pada trombosit, mencegah pengikatan ADP ke reseptor dan ekspresi berikutnya dari trombosit reseptor GP IIb/IIIa, mengurangi agregasi platelet. Inhibitor reseptor P2Y₁₂ selain aspirin direkomendasikan untuk semua pasien dengan STEMI. Untuk pasien yang menjalani PCI primer, diberikan clopidogrel, prasugrel, atau ticagrelor, selain aspirin, untuk mencegah subakut *stent* thrombosis dan kardiovaskular jangka panjang. Durasi yang dianjurkan inhibitor P2Y₁₂ untuk menjalani PCI pasien (baik STEMI atau NSTEMI) setidaknya 12 bulan untuk pasien yang menerima baik logama kosong atau *stent drug-eluting* (Dipiro *et al.*, 2015).

- Ticagrelor : dosis awal yang dianjurkan adalah 180 mg dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 2 x 90 mg/hari kecuali pada pasien STEMI yang direncanakan untuk perfusi menggunakan fibrinolitik (PERKI, 2015).
- Clopidogrel : dosis awal clopidogrel adalah 300 mg dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 75 mg/hari (pada pasien yang direncanakan untuk terapi reperfusi menggunakan fibrinolitik, penghambat reseptor ADP yang dianjurkan adalah clopidogrel) (PERKI, 2015).

c) Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitor

GP IIb/IIIa inhibitor reseptor memblokir jalur akhir dari agregasi platelet, yaitu cross-linking trombosit oleh jembatan fibrinogen antara GP IIb dan IIIa reseptor di permukaan platelet. GP IIb/IIIa inhibitor tidak diberikan pada pasien STEMI yang tidak mendapatkan terapi PCI (Dipiro *et al.*, 2015).

- Abciximab: 0,25 mg/kg IV bolus diberikan 10 sampai 60 menit sebelum dimulainya PCI, diikuti 0,125 mcg/kg/menit (maksimum 10 mcg/menit) selama 12 jam.
- Eptifibatide: 180 mcg/kg IV bolus, diulang dalam 10 menit, dilanjutkan dengan infus 2 mcg/kg/menit untuk 18 sampai 24 jam setelah PCI.
- Tirofiban: 25 mcg/kg IV bolus, kemudian 0,15 mcg/kg/menit sampai 18 sampai 24 jam setelah PCI.

2.11.2.1.4 Antikoagulan

Antikoagulan merupakan terapi tambahan penting untuk terapi reperfusi terlepas dari strategi yang dipilih (PCI primer atau terapi fibrinolitik). Antikoagulan yang berbeda tersedia; utilitas masing-masing agen tergantung pada konteks klinis dengan mempertimbangkan metode reperfusi. Untuk pasien yang menjalani PCI, hentikan antikoagulan segera setelah prosedur. Pada pasien yang menerima antikoagulan ditambah fibrinolitik, lanjutkan UFH selama minimal 48 jam dan enoxaparin dan fondaparinux selama rawat inap, hingga 8 hari. Pada pasien yang tidak menjalani terapi reperfusi, terapi antikoagulan dapat diberikan hingga 48 jam untuk UFH atau selama rawat inap untuk enoxaparin atau fondaparinux (Dipiro *et al.*, 2015).

Tabel II. 3 Jenis dan Dosis antikoagulan untuk IMA

Antikoagulan	Dosis
Fondaparinux	2,5 mg subkutan
Enoksaparin	1mg/kg, dua kali sehari
Heparin tidak terfraksi (UFH)	Bolus i.v 60 Unit/kg, dosis maksimal 4000 U. Infus i.vi. 12 Unit/kg selama 24-48 jam dengan dosis maksimal 1000 U/jam target aPTT 1½-2x control

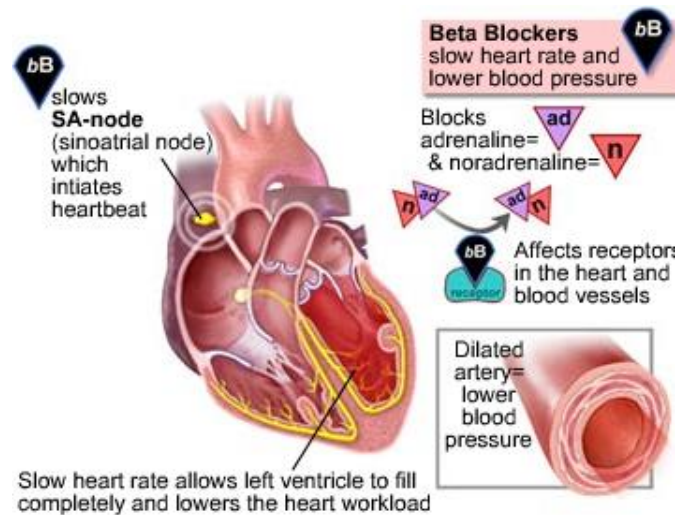
(PERKI, 2015)

2.11.2.1.5 Beta Bloker

Beta blocker menghambat kronotropik, inotropik, dan respons vasokonstriktor pada katekolamin, epinefrin dan norepinefrin. Beta blocker memiliki efek yang berbeda pada 3 reseptor adrenergik (β_1 , β_2 , dan α) dan efek durasinya. Beta blocker kardioselektif menghambat reseptor β_1 yang terdapat di miokardium. Beta blocker non-kardioselektif juga menghambat reseptor β_2 , yang ditemukan dalam otot polos di paru-paru, pembuluh darah, dan organ lainnya. Beta blocker dengan *intrinsic sympathomimetic activity* (ISA) berperan sebagai agonis adrenergik parsial dan memiliki efek bradikardi dan bronkokonstriksi yang lebih sedikit dari beta blockers lainnya (Helfand *et al.*, 2009). Banyak beta bloker yang memiliki sifat tambahan yang mempengaruhi pilihan pada hipertensi (BHS, 2008):

- **Selektivitas:** karena efek yang diinginkan dari beta bloker dimediasi oleh blokade β_1 reseptor yang mendominasi pada jantung, agen “kardioselektif” dengan relative selektivitas untuk reseptor lebih disukai. Namun, reseptor selektivitas tidak mutlak dan hilang pada dosis tinggi. Yang termasuk dalam kardioselektif beta bloker adalah atenolol, bisoprolol dan metoprolol.
- **Aktivitas agonis parsial** (aktivitas simpatomimetik intrinsik): bermanifestasi sebagai efek beta stimulan ketika aktivitas adrenergik rendah (misal tidur) tapi beta-blokade terjadi ketika aktivitas adrenergik meningkat (misal saat berolahraga). Yang termasuk dalam beta bloker dengan aktivitas agonis parsial ini yaitu pindolol.
- **Menstabilkan aktivitas membran:** memberikan bius lokal dan efek antiaritmia misalnya sotalol.
- **Lainnya:** beberapa beta bloker juga memblokir efek mediasi di alpha adrenoreseptor perifer (misal carvedilol dan labetalol), merangsang beta2-adrenoreseptor (misal celiprolol) atau memiliki aktivitas vasodilator langsung (misal nebivolol).

Obat ini memiliki potensi untuk menekan ektopi ventrikel akibat iskemia atau kelebihan katekolamin. Dalam pengaturan iskemia miokard, beta blocker memiliki sifat antiaritmia dan mengurangi kebutuhan oksigen miokard sekunder untuk peningkatan denyut jantung dan inotropi (Zafari, 2016).



Gambar 2. 11 Mekanisme kerja beta bloker (Anonim, 2014)

Mekanisme kerjanya (Gambar 2.11) yaitu beta bloker sebagai antagonis kompetitif terhadap norepinefrin pada beta reseptor. Menurut Bellau, efek pemblokatan beta reseptor terjadi karena adanya substituent yang besar pada atom nitrogen. Dengan mengikat cincin adenine dari ATP, substituent tersebut mencegah proses alih proton, dengan menggantikan cincin adenine dari tempat pengikatan pada permukaan reseptor (Siswandono dan Soekardjo, 2008).

Tabel II. 4 Generasi Beta Blocker

	Properties	Drugs	
1st Generation	Non-selective	Propranolol,	Timolol,
	No vasodilatation	Pindolol,	Nadolol,
		Sotalol	
2nd Generation	β 1-selective without vasodilation	Atenolol,	Bisoprolol,
		Metoprolol	
	β 1-selective with vasodilation	Nebivolol, Acebutolol	
3rd Generation	Non-selective with vasodilation	Carvedilol, Bucindolol	

(Opie and Gersh, 2008)

Penggunaan beta bloker dalam 24 jam pertama dan berlanjut tanpa henti. Memberikan manfaat hasil dari blokade β 1-reseptor dalam miokardium seperti mengurangi denyut jantung, kontraktilitas miokard, dan tekanan darah, sehingga

mengurangi kebutuhan oksigen miokard. Selain itu, denyut jantung berkurang meningkatkan waktu diastolik, sehingga meningkatkan pengisian ventrikel dan pergusi arteri koroner. Beta bloker mengurangi resiko iskemia berulang, ukuran infark, *reinfarction*, dan aritmia ventrikel (Dipiro *et al.*, 2015).

- Metoprolol: 5 mg IV bolus dengan pemberian lambat (lebih dari 1-2 menit), diulang setiap 5 menit untuk total dosis awal 15 mg.
- Propanolol: 0,5-1 mg IV bolus dengan pemberian lambat, diikuti dalam 1-2 jam dengan 40-80 mg per oral setiap 6-8 jam.
- Atenolol: 5 mg IV, diikuti 5 menit kemudian dengan dosis 5 mg IV kedua, kemudian 50-100 mg per oral sekali sehari 1-2 jam setelah dosis IV.

Tabel II. 5 Dosis beta bloker yang digunakan pada terapi IMA

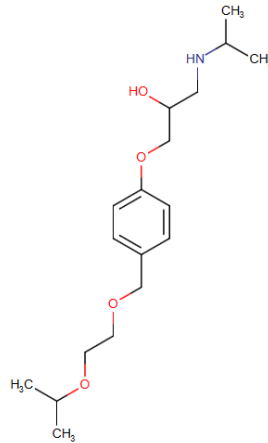
Beta bloker	Selektivitas	Aktivitas agonis parsial	Dosis untuk angina (oral)
Atenolol	β_1	-	50-200 mg/ hari
Bisoprolol	β_1	-	10 mg/hari
Metoprolol	β_1	-	50-200 mg/hari
Propanolol	Nonselektif	-	2x20-80 mg/hari

(PERKI, 2015)

2.12.2.1.5.1 Tinjauan Bisoprolol

a) Struktur kimia

Bentuk struktur bisoprolol (Gambar 2.12) mirip dengan struktural dari metoprolol, atenolol dan acebutolol yaitu memiliki dua substituent pada posisi *para* dari cincin benzene. Selektif- β_1 dianggap bagian besar dari substituent pada posisi *para* tersebut (Drugbank, 2016). Substitusi isopropyl pada gugus amin sekunder diperlukan untuk berinteraksi dengan adrenoreseptor- β . Substitusi pada cincin aromatic menentukan kardioselektivitasnya, sedangkan gugus hidroksi alifatik diperlukan untuk aktivitasnya (Gunawan, 2012).



Gambar 2. 12 Struktur kimia bisoprolol (C₁₈H₃₁NO₄) (Drugbank, 2016)

b) Farmakodinamik

Bisoprolol merupakan kardioselektif antagonis adrenergik-β₁. Aktivitas reseptor-β₁ yang terletak di jantung tersebut apabila dengan epinefrin akan meningkatkan denyut jantung dan tekanan darah sehingga menyebabkan jantung mengkonsumsi lebih banyak oksigen. Mekanisme kerja bisoprolol:

- Penurunan curah jantung
- Penghambatan pelepasan renin oleh ginjal
- Berkurangnya aliran tonis simpatik dari pusat vasomotor di otak

Agen bloking adrenergik-β₁ (bisoprolol) menurunkan denyut jantung dan tekanan darah dan dapat digunakan untuk mengurangi beban kerja jantung dan kebutuhan oksigen. Efek maksimum terjadi dalam waktu 1-4 jam setelah pemakaian. Efek tersebut menetap selama 24 jam pada dosis ≥ 5 mg. Pada efek metabolisme lemak, bisoprolol dapat memperbaiki profil lipid pada pasien dislipidemia, yaitu menurunkan kadar trigliserid. Berbeda dengan beta bloker lainnya yang tidak memiliki sifat kardioselektif, akan meningkatkan kadar trigliserida dan kadar LDL serta menurunkan kadar HDL (Drugbank, 2016; Gunawan, 2012).

c) Farmakokinetik

Bisoprolol hampir sepenuhnya diabsorpsi dari saluran pencernaan dan hanya sedikit mengalami *first pass metabolism* mengakibatkan bioavailabilitas oral sekitar 90%. Konsentrasi plasma puncak dicapai 2-4 jam setelah dosis oral. Bisoprolol terikat sekitar 30% dengan protein plasma, memiliki waktu paruh 10-12 jam. Bisoprolol bersifat lipofilik. Bisoprolol dimetabolisme di hati dan dieksresikan

dalam urin, sekitar 50% obat tidak berubah dan 50% lainnya dimetabolit (Sweetman, 2009).

Tabel II. 6 Farmakokinetik Beta Bloker Selektif

	Metoprolol	Atenolol	Bisoprolol
Bioavailabilitas	40-50%	46-60%	>80%
Onset of action	1-2 jam (oral)	3 jam (oral)	1-2 jam (oral)
T1/2	3-7 jam	6-7 jam	9-12 jam
Peak plasma	1,5-2 jam	2-4 jam	2-4 jam
Protein Binding	12 %	6-16%	30 %
Absorption	50 %	50 %	-
Metabolism	Hati	Hati	Hati

(Drugbank, 2016; Medscape, 2017; Pubchem, 2017)

d) Dosis

Hipertensi dan angina. Satu tablet 5 mg sehari sekali pada pagi hari sebelum atau sesudah makan. Dalam kasus sedang/tidak terlalu berat, satu tablet mungkin cukup. Kebanyakan kasus dapat terkontrol dengan pemberian 2 tablet/hari (10 mg), kecuali pada sejumlah kecil kasus memerlukan dosis 4 tablet/hari (20 mg). Pada pasien dengan disfungsi ginjal atau disfungsi hati berat, maksimum dosis per hari adalah 2 tablet/hari (10 mg) (Badan POM RI, 2015).

e) Efek Samping

Tabel II. 7 Efek samping bisoprolol

Organ	Gejala
Sistem saraf pusat	Pusing, vertigo, sakit kepala, penurunan ansietas, lemas, konsentrasi berkurang
Sistem saraf otonom	Mulut kering

Kardiovaskular	Bradikardia, <i>cold extremities</i> , hipotensi, sakit dada, gagal jantung
Psiatrik	Insomnia, depresi
Gastrointestinal	Nyeri perut, gastritis, dispepsia, mual, muntah, diare, konstipasi
Muskuloskeletal	Sakit otot, sakit leher, kram otot, kram leher
Kulit	<i>rash</i> , jerawat, eksim, iritasi kulit, gatal-gatal, kulit kemerah-merahan, berkeringat, alopesia, angiodem, dermatitis, eksfoliatif, vasculitis kutaneus
Metabolik	Penyakit gout, hiperglikemia, hipoglikemia
Pernapasan	Asma, bronkospasme, batuk, dyspnea, faringitis, rhinitis, sinusitis
Genitourinaria	Menurunnya libido/impotensi, penyakit Pironie, sistitis, kolik ginjal, meningkatnya kadar kreatinin dan BUN
Hematologi	Purpura
Lain-lain	Kelemahan, letih, nyeri dada, peningkatan berat badan
Khusus	Gangguan visual, sakit mata, lakrimasi abnormal, tinnitus, sakit telinga, peningkatan serum asam urat, kalium, fosfor

(Tatro, 2003)

2.12.2.1.5.2 Penggunaan Bisoprolol Pada Terapi Infark Miokard Akut

Studi beta bloker (bisoprolol) pada penelitian *Total Ischemic Burden Bisoprolol Study* (TIBBS), efek bisoprolol dibandingkan dengan nifedipin pada pasien dengan iskemia miokard yang melibatkan 330 pasien dengan angina pektoris stabil dan uji olahraga positif (treadmill) dengan depresi segmen ST dan sedikitnya dua episode iskemia miokard selama 48 jam dengan monitoring EKG diteliti secara acak tersamar antara obat bisoprolol 10 mg sekali sehari dengan nifedipin lepas lambat 20 mg dua kali sehari selama empat minggu. Dosis tersebut

digandakan untuk empat minggu berikutnya. Bisoprolol dan nifedipin sama-sama mengurangi jumlah dan durasi episode iskemik pada pasien dengan angina stabil. Namun, bisoprolol lebih efektif daripada nifedipin (von Arnim, 1995; Lim, 2009).

Dalam penelitian yang dilakukan Konishi *et al.*, 2011, sebanyak 251 pasien IMA yang diberikan ACE Inhibitor atau ARB diteliti secara retrospektif dan dibagi menjadi 2 kelompok: yang pertama diobati tanpa beta bloker (sebanyak 80), dengan beta bloker sebelum keluar (sebanyak 171; carvedilol sebanyak 91 atau bisoprolol sebanyak 80). Dosis Renin-Angiotensin System Inhibitor yang digunakan pada pasien yang tidak diobati dengan beta bloker setidaknya dua kali lipat yang digunakan dalam kelompok pasien yang menggunakan beta bloker. Namun tidak terdapatnya perbedaan yang signifikan antara 2 kelompok yang diamati pada karakteristik awal. Setelah 12 bulan follow-up, kelangsungan hidup dan tingkat *eventfree* jantung pada kelompok dengan beta bloker lebih tinggi secara signifikan dibandingkan pada kelompok tanpa beta bloker. Perubahan terkait persen tekanan darah tidak secara signifikan berbeda diantara 2 kelompok tersebut, tetapi tingkat peptide natriuretic otak, metalloproteinase-2 dan metalloproteinase-9 dan fraksi ejeksi ventrikel kiri meningkat secara signifikan pada kelompok beta bloker dibandingkan pada kelompok tanpa beta bloker. dari penelitian tersebut menunjukkan bahwa pengobatan dengan Renin-Angiotensin System Inhibitor (RAS-I) dalam kombinasi dengan beta bloker lebih efektif untuk pasien setelah IMA dibandingkan hanya pada penggunaan RAS-I secara tunggal (Konishi *et al.*, 2011).

Pada protokol *The Lower Austrian Myocardial Infarction Network*, pengobatan yang direkomendasikan pemberian bisoprolol 2,5 mg secara oral dalam waktu 30 menit setelah EKG pertama atau 24 jam setelah infark miokard akut (beta bloker tertunda). Pada total 664 pasien dengan infark miokard STEMI, 343 pasien yang menerima langsung beta blockade dan 321 pasien yang menerima beta blockade tertunda. Probabilitas dari setiap kematian (waktu dasar survival 48 jam setelah EKG pertama; 640 pasien) adalah 19,2% pada kelompok dengan perlakuan beta bloker tertunda dan 10,7% pada kelompok yang segera menerima beta bloker. Kemungkinan mortalitas kardiovaskular secara signifikan lebih rendah pada kelompok dengan perlakuan beta bloker secara langsung sekitar 5,2% dan

pada kelompok beta blocker tertunda sekitar 13,4%. Analisis regresi multivariable Cox diidentifikasi terapi beta blocker segera menjadi independen melindungi terhadap kematian sebab apapun. Dengan kata lain, pemberian secara segera beta blocker dalam pengaturan darurat pada *The Lower Austria Myocardial Infarction Network* tampaknya dikaitkan dengan pengurangan semua penyebab dan mortalitas kardiovaskular pada pasien dengan STEMI. Pemberian segera beta blocker lebih baik atau unggul daripada pemberian beta blocker tertunda pada pasien dengan STEMI. Pemberian beta blocker harus menjadi bagian penting pada perawatan darurat pasien dengan STEMI dalam pengaturan saat keluar rumah sakit, yang mana memberikan manfaat lebih besar daripada potensi komplikasi beta blocker. Namun penelitian ini masih harus dikonfirmasi lagi lebih lanjut (Hirschl *et al.*, 2013).

Dalam penelitian yang dilakukan Maclean *et al.*, 2015, untuk meneliti terkait dampak pemberian awal beta blocker oral pada pasien NSTEMI. Pada penelitian ini menggunakan metode retrospektif dengan 890 pasien dengan NSTEMI. Masing-masing pasien mendapatkan terapi antiplatelet standard dan ditambah bisoprolol oral dengan dosis rendah (1,25 mg-2,5 mg) dalam waktu 4 jam (kelompok awal) atau dalam 5-24 jam (kelompok akhir). Dalam penelitian tersebut pasien ditindaklanjuti selama di rumah sakit dengan kejadian-kejadian kardiovaskular utama yang merugikan (MACE – aritmia ventrikel, kematian jantung atau infark berulang). Dari 339 pasien yang dilibatkan, secara signifikan berbeda antara kelompok awal (99 orang) dengan kelompok akhir (300 orang), yang mana kelompok awal secara signifikan mengalami lebih sedikit aritmia ventrikel, kematian jantung dan MACE dibandingkan pada kelompok akhir. Setelah dilakukan pembauran dari nadi, tekanan darah, merokok dan kreatinin. Pemberian awal bisoprolol dapat melindungi dari aritmia ventrikel, dan MACE. Ada satu episode gejala bradikardi pada kelompok akhir. Kesimpulan dalam penelitian ini, pemberian bisoprolol oral dengan dosis rendah pada pasien dengan NSTEMI dalam 4 jam dapat melindungi dan menurunkan MACE rawat inap (Maclean *et al.*, 2015).

Tabel II. 8 Sediaan bisoprolol di Indonesia

No.	Merk/Pabrik	Dosis	Bentuk sediaan
1.	B-BETA Ferron	Bisoprolol fumarate 5 mg Dosis awal: 5 mg 1 x/hari, dapat ditingkatkan menjadi 10-20 mg 1x/hari. Pasien dengan bronkospastik, peny. hati (hepatitis atau sirosis) & gangguan ginjal (bersihan kreatinin < 40 mL/menit) dosis awal: 2,5 mg 1x/hari.	Tab salut selaput 5 mg
2.	BETA-ONE Hexpharm Jaya	Bisoprolol fumarate 2,5 mg; 5 mg Dosis 5-10 mg/hari. Pasien dengan peny ginjal, hepar dan paru dosis: 2,5 mg/hari.	Tab 2,5 mg; 5 mg
3.	BIPRO Fahrenheit	Bisoprolo fumarate 5 mg Dosis: 1 tab/hari Kasus ringan: 1 tab/hari; kasus berat: 2 tab/hari.	Tab salut selaput 5 mg
4.	BISCOR Dexa Medica	Bisoprolol fumarate 5 mg Dosis awal: 5 mg 1x/hari, dapat ditingkatkan menjadi 10-20 mg 1x/hari. Penderita bronkospastik, peny hati (hepatitis atau sirosis) & gangguan fungsi ginjal (bersihan kreatinin < 40 mL/menit) dosis awal: 2,5 mg 1x/hari.	Tab salut selaput 5 mg
5.	BISOPROLOL HEXPHARM Hexpharm Jaya	Bisoprolol 5 mg Dosis awal: 5 mg 1x/hari, dapat ditingkatkan s/d 10-20 mg 1x/hari.	Tab 5 mg
6.	BISOPROLOL OGB DEXA Dexa Medica	Bisoprolol fumarate 5 mg Dosis awal: 5 mg 1x/hari, dapat ditingkatkan menjadi 10-20 mg 1x/hari.	Tab salut selaput 5 mg

7.	BISOVELL Novell Pharma	Bisoprolol hemifumarate 5 mg	Tab 5 mg
8.	BISOVELL PLUS Novell Pharma	Bisoprolol fumarate 2,5 mg, hydrochlorothiazide 6,25 mg	Tab
9.	CONCOR Merck	Bisoprolol hemifumarate 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg Dosis 1 tab (5 mg)/hari pagi hari. Dosis rata-rata: 5-10 mg/hari beberapa pasien perlu peningkatan dosis s/d 20 mg/hari. Gagal jantung kronik stabil dosis awal: 1,25 mg 1x/hari pada minggu pertama & dosis ditrasi secara bertahap. Dosis pemeliharaan: 10 mg 1x/hari	Tab salut selaput 1,25 mg; 2,5 mg; 5 mg
8.	HAPSEN Pharos	Bisoprolol fumarate 5 mg Dosis hipertensi: 1 tab 1x/hari, dapat ditingkatkan s/d 4 tab/hari (20 mg)/hari. Gagal jantung kronik stabil, dosis awal: 1,25 mg/hari pada minggu pertama, dosis ditrasi sebesar 2,5 mg - 3,75 mg - 5 mg/hari tiap minggu. Titrasi dosis dilanjutkan sebesar 7,5-10 mg/hari tiap bulan. Besarnya dosis pemeliharaan didasarkan pada toleransi pasien	Tab salut selaput 5 mg
9.	LODOZ PT. Merck Tbk	Lodoz 2.5 Bisoprolol hemifumarate 2,5 mg, hydrochlorothiazide 6,25 mg. Lodoz 5 Bisoprolol hemifumarate 5 mg, hydrochlorothiazide 6,25 mg Dosis: 1 tab Lodoz 2,5 1x/hari. Jika respon inadekuat, dapat ditingkatkan menjadi 1 tab Lodoz 5 1x/hari. Maksimum dosis: tab Lodoz 10 1x/hari	Tab Lodoz 2,5 Tab Lodoz 5

2.11.2.1.6 Statin

Statin adalah inhibitor kompetitif dari 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A reduktase (HMG-CoA), untuk membatasi dalam sintesis kolestrol. Semua statin mengurangi kolestrol low-density lipoprotein (LDL) dan beberapa juga meningkatkan kolestrol high-density lipoprotein (HDL) (seperti simvastatin, atorvastatin) dan mengurangi trigliserida. Target level LDL dalam pedoman *The National Cholesterol Education Program* (NCEP) adalah 100 mg/dL atau kurang, meskipun mengurangi LDL kurang dari 70 mg/dL perlu dipertimbangkan karena sangat berisiko tinggi (Jeremias *and* Brown, 2010).

Pemberian statin dengan integritas tinggi, untuk atorvastatin 80 mg atau rosuvastatin 40 mg, untuk pasien sebelum PCI (tanpa terapi penurun lipid sebelumnya) untuk mengurangi frekuensi periprosedural MI kemudian pemberian PCI (Dipiro *et al.*, 2015).

2.11.2.1.7 Nitrat

Nitrat merupakan vasodilator yang kuat, berperan untuk merelaksasikan vena. Hasil dari system venodilasi dalam pengurangan kembalinya darah vena ke jantung, sehingga dapat mengurangi beban kerja jantung, kebutuhan oksigen berkurang, dan mengurangi nyeri iskemik. Nitrat merupakan agen yang paling umum digunakan untuk mengurangi nyeri dada yang berhubungan dengan iskemia melalui vasodilatasi coroner (Zafari, 2017).

Nitroglicerine sublingual dapat diberikan dengan aman dengan dosis 0,4 mg dan dapat diberikan sampai 3 dosis dengan interval 5 menit. Nitroglicerine intravena juga diberikan untuk mengendalikan hipertensi atau edema paru. Terapi nitrat harus dihindari pada pasien dengan tekanan darah sistolik <90 mmHg atau pasien yang dicurigai menderita infark ventrikel kanan (infark inferior) pada EKG, JVP meningkat, paru bersih dan hipotensi. Nitrat juga harus dihindari pada pasien yang menggunakan phosphodiesterase-5 inhibitor sildenafil dalam 24 jam sebelumnya karena dapat memicu efek hipotensi nitrat (Sudoyo *et al.*, 2014).

2.11.2.1.8 Calcium Channel Blocker (CCB)

Setelah STEMI, Calcium Channel Blocker (CCB) digunakan untuk menghilangkan gejala iskemik pada pasien yang memiliki kontraindikasi pada beta bloker. Mekanisme kerja pada hipertensi (dan angina) dengan menghambat masuknya kalsium ke dalam arteri sel otot polos. CCB menurunkan denyut jantung

(diltiazem atau verapamil) lebih dipilih kecuali pada pasien yang memiliki disfungsi LV sistolik, bradikardia, atau penyumbatan jantung. Banyak dipilih penggunaan amlodipine atau felodipine. Nifedipine tidak digunakan karena dapat menyebabkan aktivasi refleks simpatik, takikardi serta dapat memperburuk iskemia miokard (Katzung, 2004; Dipro *et al.*, 2015).

- Diltiazem: 120-369 mg *sustained release oral*, sekali sehari
- Verapamil: 180-480 mg *sustained release oral*, sekali sehari
- Amlodipin: 5-10 mg per oral, sekali sehari.

2.11.2.2 Terapi untuk NSTEMI

Terapi awal NSTEMI sama seperti pada terapi yang diberikan untuk STEMI, perbedaannya pada NSTEMI tidak diberikannya terapi fibrinolitik (Dipro *et al.*, 2015).

2.11.2.2.1 Antiplatelet

a) Aspirin

Aspirin mengurangi resiko kematian atau infark miokard sekitar 50% dibandingkan dengan tanpa terapi antiplatelet pada pasien dengan NSTEMI. Dosis aspirin sama seperti untuk STEMI, yaitu dengan dosis *loading* 150-300 mg dan dosis pemeliharaan 75-100 mg setiap harinya. Aspirin dilanjutkan tanpa batas (Dipro *et al.*, 2015; PERKI, 2015).

b) Inhibitor Platelet P2Y₁₂

Ketika strategi invasif awal dipilih, ada dua pilihan awal untuk kombinasi terapi antiplatelet tergantung pada pilihan inhibitor P2Y₁₂.

1. Aspirin ditambah clopidogrel atau ticagrelor awal penggunaan (di UGD).
2. Aspirin ditambah eptifibatide dosis dua bolus ditambah infus eptifibatide atau dosis tinggi tiroban bolus ditambah pemberian infus saat PCI.

Untuk terapi antiplatelet berikutnya pasien yang diberi PCI, awalnya diberi 1 rejimen diatas, inhibiPtor GP IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide, atau tirofiban dosis tinggi) dapat ditambahkan, dan kemudian clopidogrel dilanjutkan ASA dosis rendah. Untuk pasien yang awalnya diberi PCI diobati dengan opsi 2, clopidogrel, prasugrel, atau ticagrelor dapat diberikan dalam waktu 1 jam setelah PCI dan dilanjutkan inhibitor P2Y₁₂ dengan aspirin dosis rendah. Setelah PCI, dilanjutkan terapi ganda antiplatelet oral setidaknya 12 bulan (Dipro *et al.*, 2015).

c) **Inhibitor Reseptor Glikoprotein IIb/IIIa**

Peran inhibitor GP IIb/IIIa pada NSTEMI berkurang ketika inhibitor P2Y₁₂ digunakan sebelumnya, dan bivalirudin sering dipilih sebagai antikoagulan. Pemberian rutin eptifibatide (ditambahkan ke aspirin dan clopidogrel) sebelum angiografi dan PCI di NSTEMI tidak mengurangi kejadian iskemik dan meningkatkan resiko pendarahan. Oleh karena itu, dua pilihan terapi awal antiplatelet lebih sering digunakan. Untuk pasien berisiko rendah dan strategi manajemen yang konservatif, tidak ada peran rutin untuk inhibitor GP IIb/IIIa karena resiko pendarahan melebihi manfaat (Dipiro *et al.*, 2015).

2.11.2.2.2 Antikoagulan

Antikoagulan direkomendasikan diberikan pada semua pasien STEMI, terlepas dari strategi pengobatan awal, selain antiplatelet. Dimana diantaranya yang termasuk dalam golongan ini yang dipilih seperti UFH, enoxaparin, fondaparinux dan bivalirudin. Jika strategi konservatif awal direncanakan (ada angiografi koroner atau revaskularisasi), dianjurkan enoxaparin, UFH, atau fondaparinux dosis rendah. Terapi dilanjutkan selama 48 jam untuk UFH hingga pasien dipulangkan dari rumah sakit (atau 8 hari) begitu juga untuk enoxaparin atau fondaparinux dan hingga akhir PCI atau prosedur angiografi (atau hingga 72 jam setelah PCI) untuk bivalirudin. Dosis UFH adalah 60 Unit/kg dengan IV bolus (maksimum 4000 unit), diikuti dengan infus IV kontinyu 12 Unit/kg/jam (maksimum 1000 U/jam). Titirasi dosis untuk mempertahankan aPTT antara 1,5 dan 2 kali kontrol. Dosis Enoxaparin 1 mg/kg secara subkutan setiap 12 jam. Bivalirudin diberikan 0,1 mg/kg loading dose, diikuti 0,25 mg/kg per jam hanya pada pasien yang dipantau dengan strategi awal invasif. Fondaparinux diberikan sehari sekali secara subkutan dengan dosis 2,5 mg, dilanjutkan selama rawat inap atau sampai pemberian PCI (Zafari, 2017; Dipiro *et al.*, 2015).

2.11.2.2.3 Nitrat

Pemberian sublingual Nitrogliserin diikuti dengan IV NTG pada pasien dengan NSTEMI dan berlangsung iskemia, gagal jantung, atau tekanan darah tidak terkontrol. IV NTG dilanjutkan sekitar 24 jam setelah iskemia berkurang atau ringan (Dipiro *et al.*, 2015).

Keuntungan terapi nitrat terletak pada efek dilatasi vena yang mengakibatkan berkurangnya preload dan volume akhir diastolic ventrikel kiri sehingga konsumsi oksigen miokardium berkurang. Efek lain dari nitrat adalah dilatasi pembuluh darah coroner baik yang normal maupun yang mengalami aterosklerosis. Pasien dengan NSTEMI yang mengalami nyeri dada berlanjut sebaiknya mendapat nitrat sublingual setiap 5 menit sampai maksimal 3 kali pemberian, setelah itu harus dipertimbangkan penggunaan nitrat intravena jika tidak ada kontraindikasi (PERKI, 2015).

Tabel II. 9 Jenis dan dosis nitrat untuk terapi IMA

Nitrat	Dosis
Isosorbid dinitrate (ISDN)	Sublingual 2,5-15 mg (onset 5 menit)
	Oral 15-80 mg/hari dibagi 2-3 dosis
	Intravena 1,25-5 mg/jam
Isosorbid 5 mononitrate	Oral 2x20 mg/hari
	Oral (slow release) 120-240 mg/hari
Nitroglicerine (trinitrin, TNT, glyceryl trinitrate)	Sublingual tablet 0,3-0,6 mg-1,5 mg
	Intravena 5-200 mcg/menit

(PERKI, 2015)

2.11.2.2.4 Beta Bloker

Pemberian beta bloker pada pasien dengan NSTEMI dalam waktu 24 jam masuk rumah sakit (apabila tidak adanya kontraindikasi). Manfaat pemberian beta bloker ini diamsusikan sama dengan yang terlihat pada pasien dengan STEMI. Beta bloker dilanjutkan tanpa batas pada pasien dengan LVEF (*Left Ventricular Ejection Fraction*) < 40% dan minimal 3 tahun pada pasien dengan fungsi LV normal (Dipiro *et al.*, 2015).

2.11.2.2.5 Calcium Channel Blockers

Calcium Channel Blocker berkerja dengan melebarkan arteri koroner dengan mengurangi masuknya membrane sel kalsium. CCB memiliki efek vasodilatasi

dalam arteri perifer dan memiliki inotropic negative, chronotropic, dan memperlambat efek konduksi atrioventricular. CCB dapat meningkatkan relaksasi diastolic dan kesesuaian ventrikel kiri. Ketika digunakan tanpa beta blocker, agen yang meningkatkan denyut jantung (nifedipine short acting) dapat mengakibatkan hasil yang lebih buruk dari agen yang mengurangi denyut jantung (verapamil atau diltiazem). CCB harus digunakan pada pasien yang memiliki iskemia refrakter terhadap beta blocker dan terapi nitrat atau kombinasi dengan beta blocker jika terdapat hipertensi. CCB harus dihindari pada pasien dengan edema paru atau disfungsi ventrikel kiri, tetapi obat ini tetap menjadi pilihan pada individu dengan varian angina (Topol, 2007).

Tabel II. 10 Jenis dan dosis penghambat kanal kalsium untuk terapi IMA

Penghambat kanal kalsium	Dosis
Verapamil	180-240 mg/hari dibagi 2-3 dosis
Diltiazem	120-360 mg/hari dibagi 3-4 dosis
Nifedipine GITS (<i>long acting</i>)	30-90 mg/hari
Amlodipine	5-10 mg/hari

(PERKI, 2015)

